



MDR- & IVDR-
Kompetenzzentrum

Prüfmethoden und Stabilitätstests im Rahmen
der MDR & IVDR

19. Januar 2022, online

Fred Obrath, Hahn-Schickard

Dr. Sophie Bartsch, Johner Institut GmbH



Gefördert durch:



Baden-Württemberg
MINISTERIUM FÜR WIRTSCHAFT, ARBEIT UND TOURISMUS

Prüfmethoden und Stabilitätstests im Rahmen der IVDR

- Grundlagen der IVDR verstehen
- Anforderungen an die Stabilitätsprüfung
- Relevante Methoden
- Beispiele
- Antworten liefern

Einführung ins Thema,
regulatorische Anforderungen

Praxis

Ihre Fragen

0

20

40

60 min

Dr. Sophie Bartsch



- Diplom-Biologin
- 3 Jahre Erfahrung in molekulargenetischer Routinediagnostik (unter ISO 15189)
- 3 Jahre Erfahrung in Entwicklung von In-Vitro-Diagnostika (IVD) (IVD-Assay, IVD-Software) als projektverantwortliche Laborleitung
- Beraterin am Johner Institut seit Februar 2020
- verantwortlich für IVDs (Assays und Software)



1. Regulatorischer Rahmen

MDD

Medical Device Directive

AIMDD

Active Implantable Medical
Device Directive

IVDD

In-vitro Diagnostic
Device Directive



2021

MDR

Medical Device Regulation

2022

IVDR

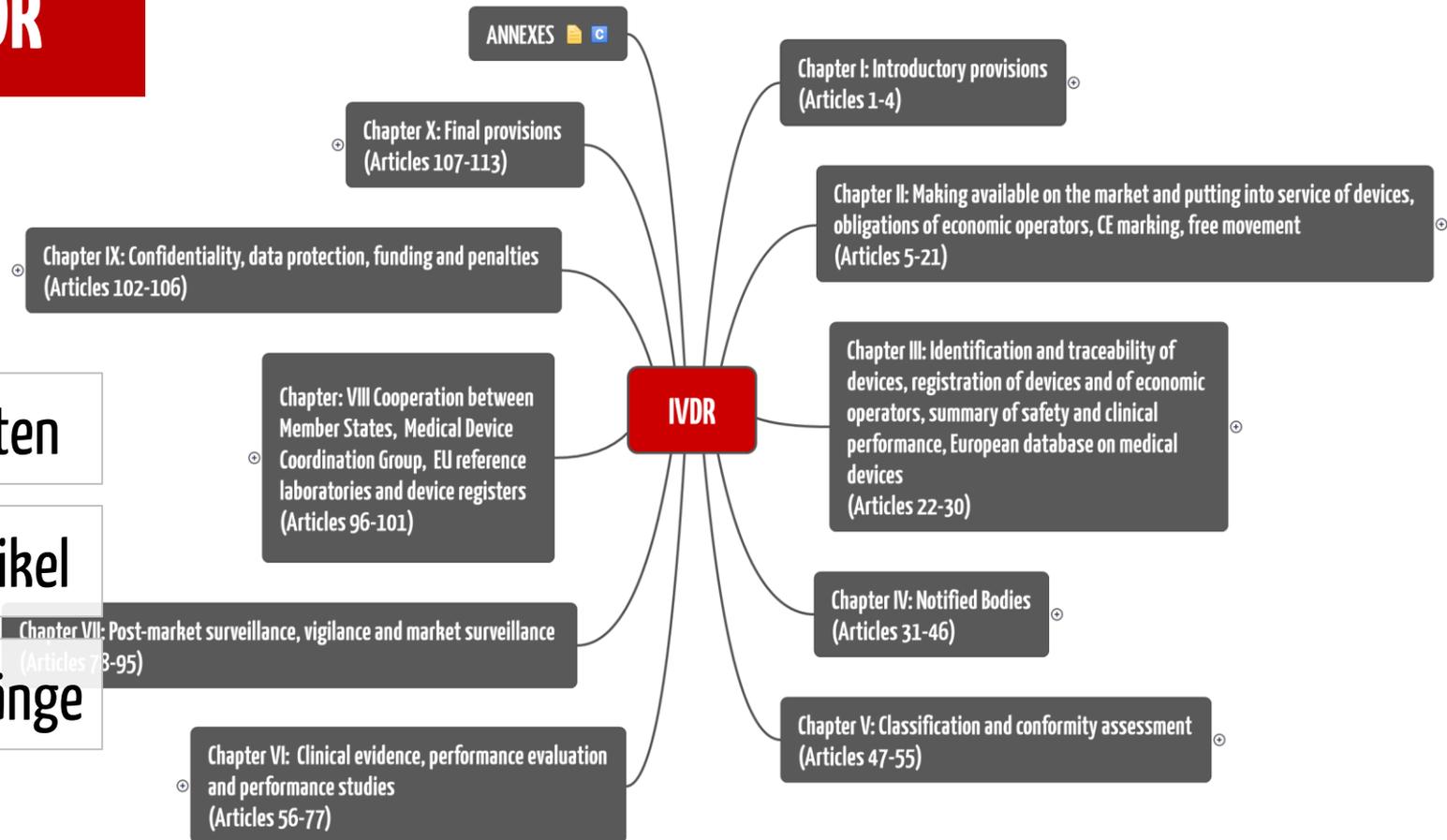
In-vitro Diagnostic
Device Regulation

IVDD → IVDR

37 → 157 Seiten

24 → 113 Artikel

10 → 14 Anhänge



Beweggründe

transparenten, berechenbaren und nachhaltigen Rechtsrahmen schaffen, zentrale Datenerfassung

Hohe Qualität, Sicherheit und Rückverfolgbarkeit von In-vitro-Diagnostika gewährleisten

Internationale Angleichung gemäß Vorgaben der GHTF bzw. IMDRF, EU-weit gleiche Bedingungen

Abgrenzung zur MDR, gleichwohl Nutzung von Gemeinsamkeiten

Geltungsbereich klar abgrenzen zu Arzneimitteln, allg. Laborbedarf, RUO, ...

Geltungsbereich um prognostische, genetische und therapiebegleitende Aussagen erweitern

Geltungsbereich um Software ergänzen



Genetische Diagnostik

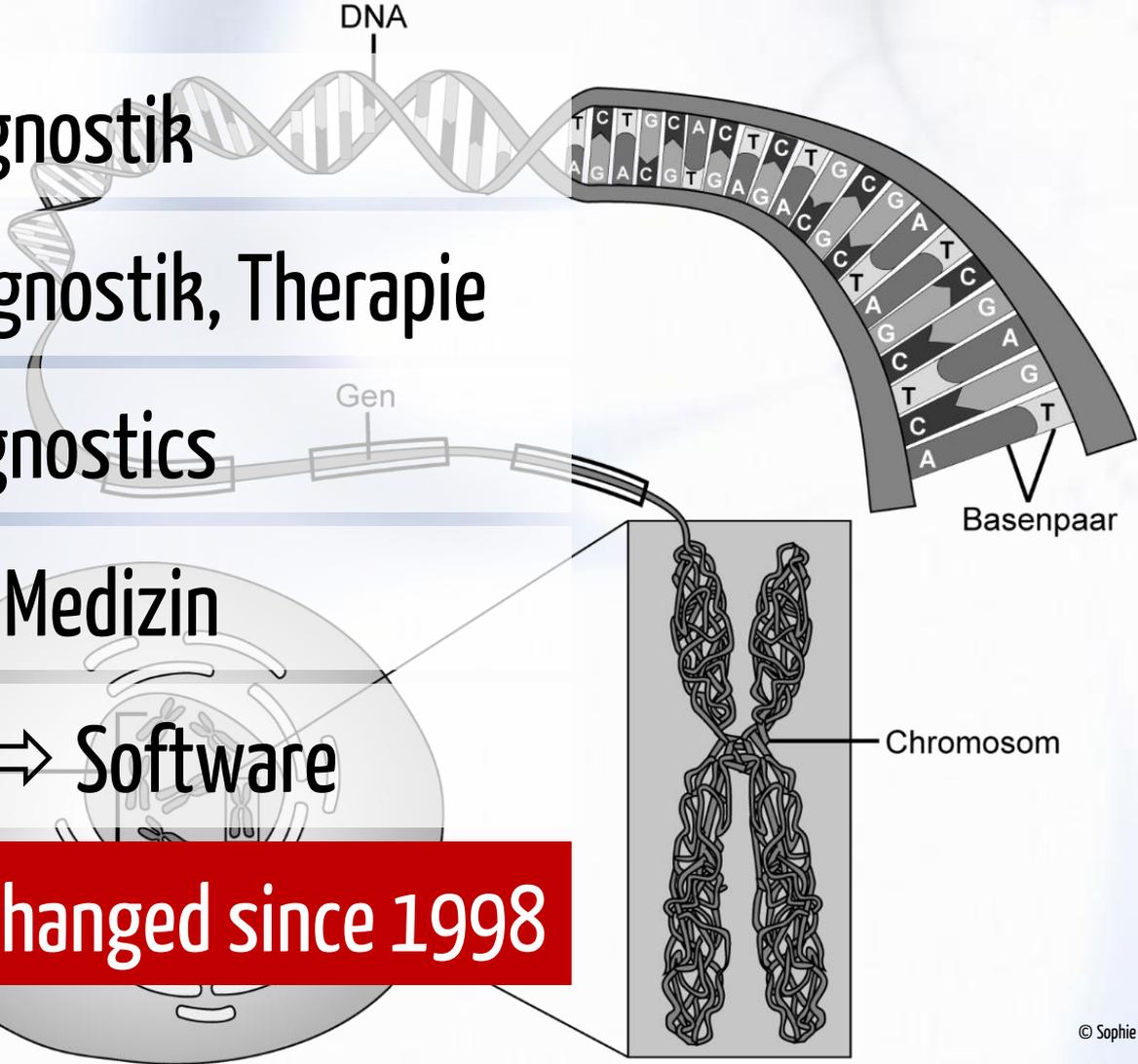
Prävention, Diagnostik, Therapie

Companion Diagnostics

Personalisierte Medizin

Bioinformatik ↔ Software

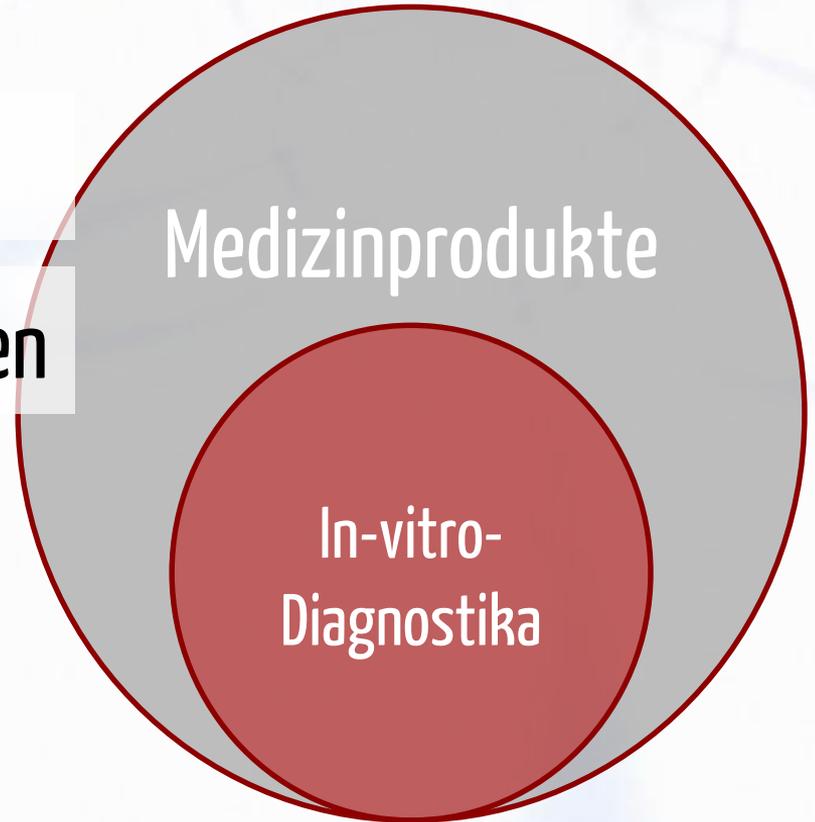
The world has changed since 1998



IVDs sind Medizinprodukte...

...die medizinische Informationen

...aus menschlichen Proben gewinnen



Erweiterter Geltungsbereich

Risiko-Klassifizierung statt „Positiv-Listen“

Angepasste Konformitätsbewertungsverfahren

Leistungsbewertungs-Prozess eingeführt

Klinischer Nachweis gefordert

Post-Market-Prozess eingeführt

Scrutiny-Verfahren für Hoch-Risiko-Produkte

Rückverfolgbarkeit: UDI

Neue Rollen (=MDR)

Mehr Überwachung durch Benannte Stellen

Wesentlichste Änderungen IVDD → IVDR

Verordnung

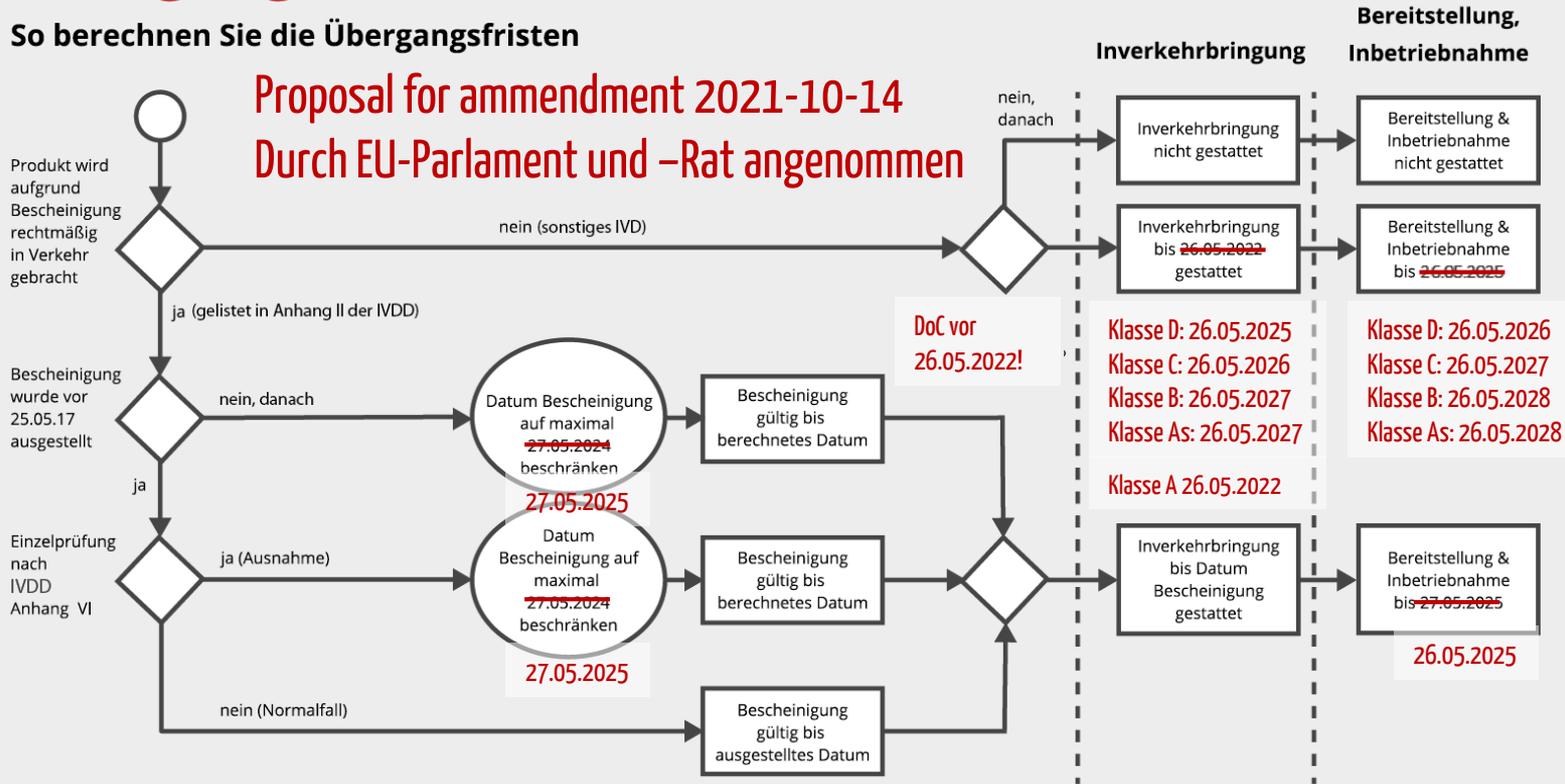
ES GIBT KEINEN BESTANDSSCHUTZ!!

Bisherige Produkte verlieren ihre Zulassung
und müssen neu konformitätsbewertet werden!

Übergangsfristen

So berechnen Sie die Übergangsfristen

**Proposal for ammendment 2021-10-14
Durch EU-Parlament und -Rat angenommen**

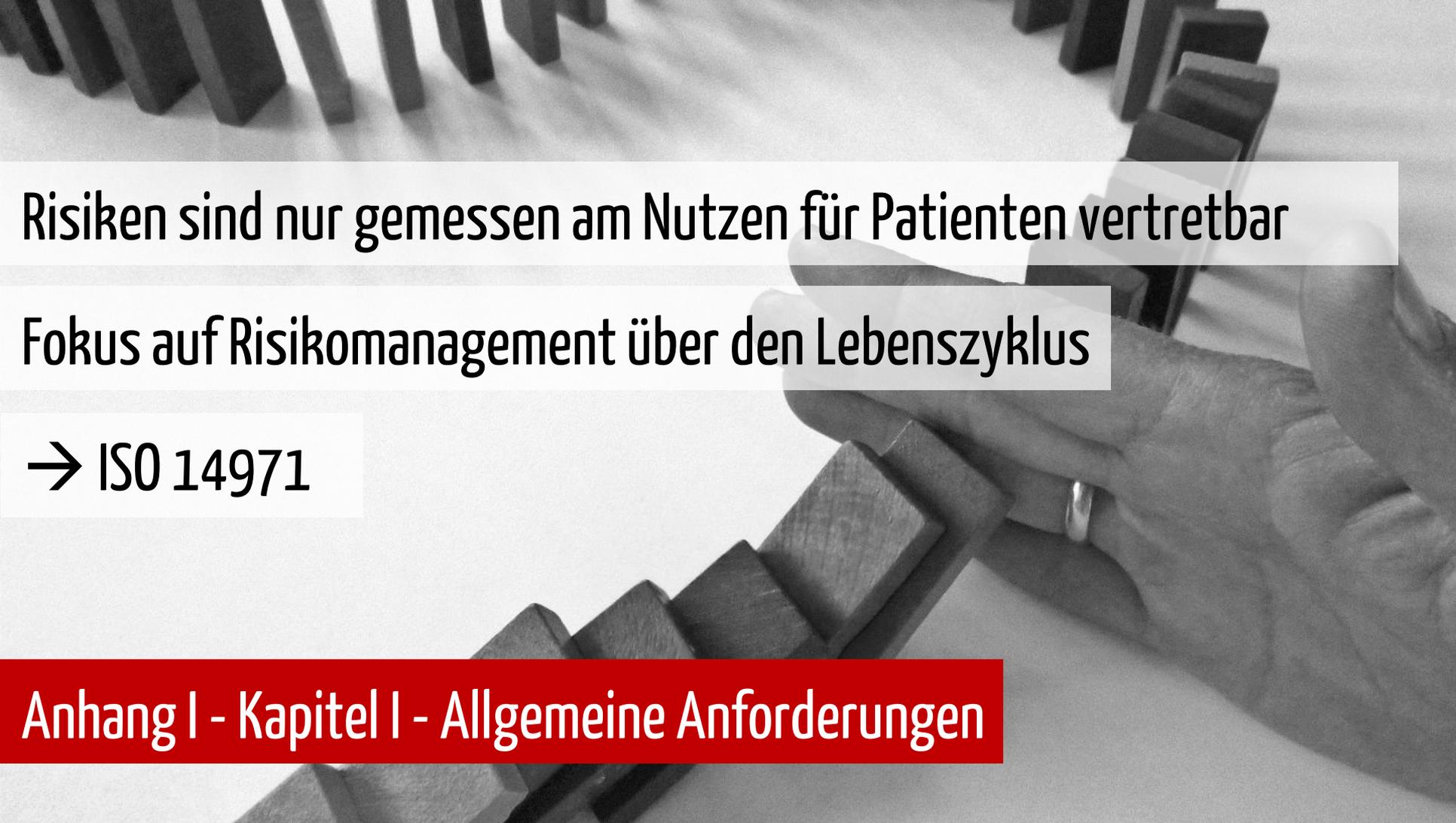


Übergangsbestimmungen (Art. 110)

IVDR-Checkliste

- ✓ Allgemeine Anforderungen
- ✓ Leistung
- ✓ Auslegung
- ✓ Herstellung
- ✓ Kennzeichnung
- ✓ Gebrauchsanleitung

2. Grundlegende Anforderungen an IVDs



Risiken sind nur gemessen am Nutzen für Patienten vertretbar

Fokus auf Risikomanagement über den Lebenszyklus

→ ISO 14971

Anhang I - Kapitel I - Allgemeine Anforderungen

Umfassende Leistungsbewertung

Kalibrier- und Kontrollmaterialien müssen metrologisch rückverfolgbar sein

Besondere Anforderungen an Gebrauchstauglichkeit bei „Home Use“ und POC

chemische, biologische, elektrische, mechanische, akustische ... Gefährdungen

Anhang I - Kapitel II – Leistung/Auslegung/Herstellung



Umfassende Vorgaben für Kennzeichnung

Explizit für das Label (direkte Kennzeichnung z.B. der Verpackung)

Steril-Kennzeichnung

Gebrauchsanweisung

Anhang I - Kapitel III - Kennzeichnung

IVDR – Anhang II, Abschnitt 6.3

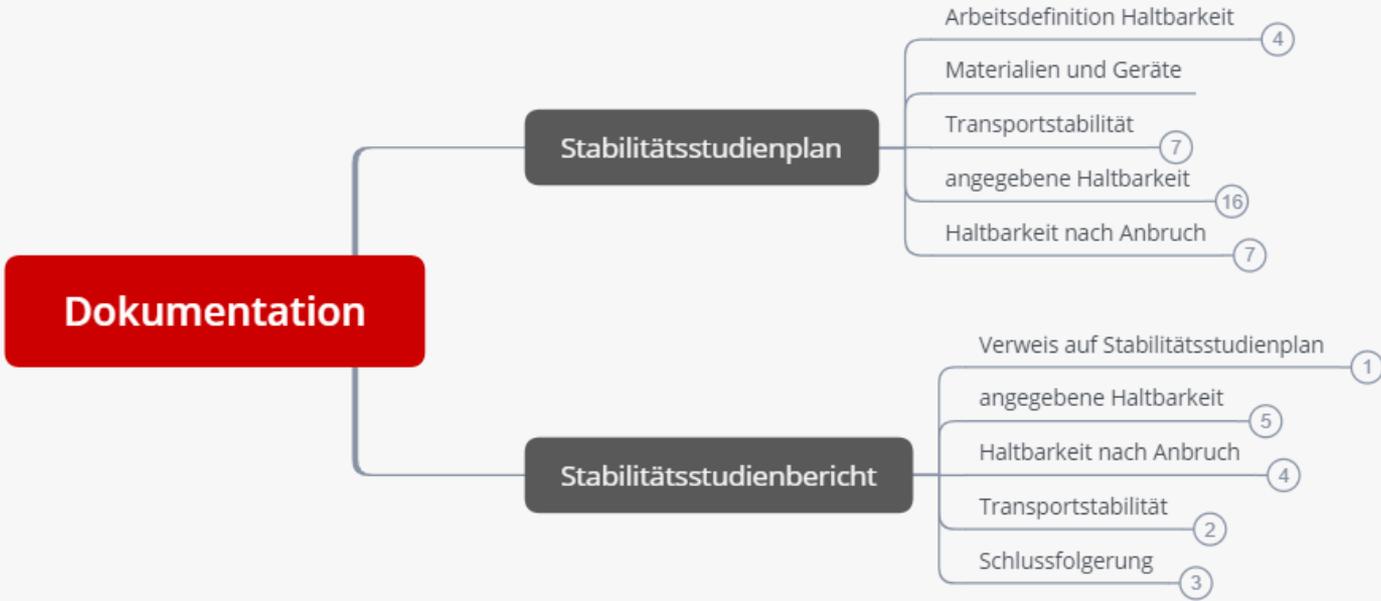
ISO 23640

CLSI EP25-A

WHO TGS2

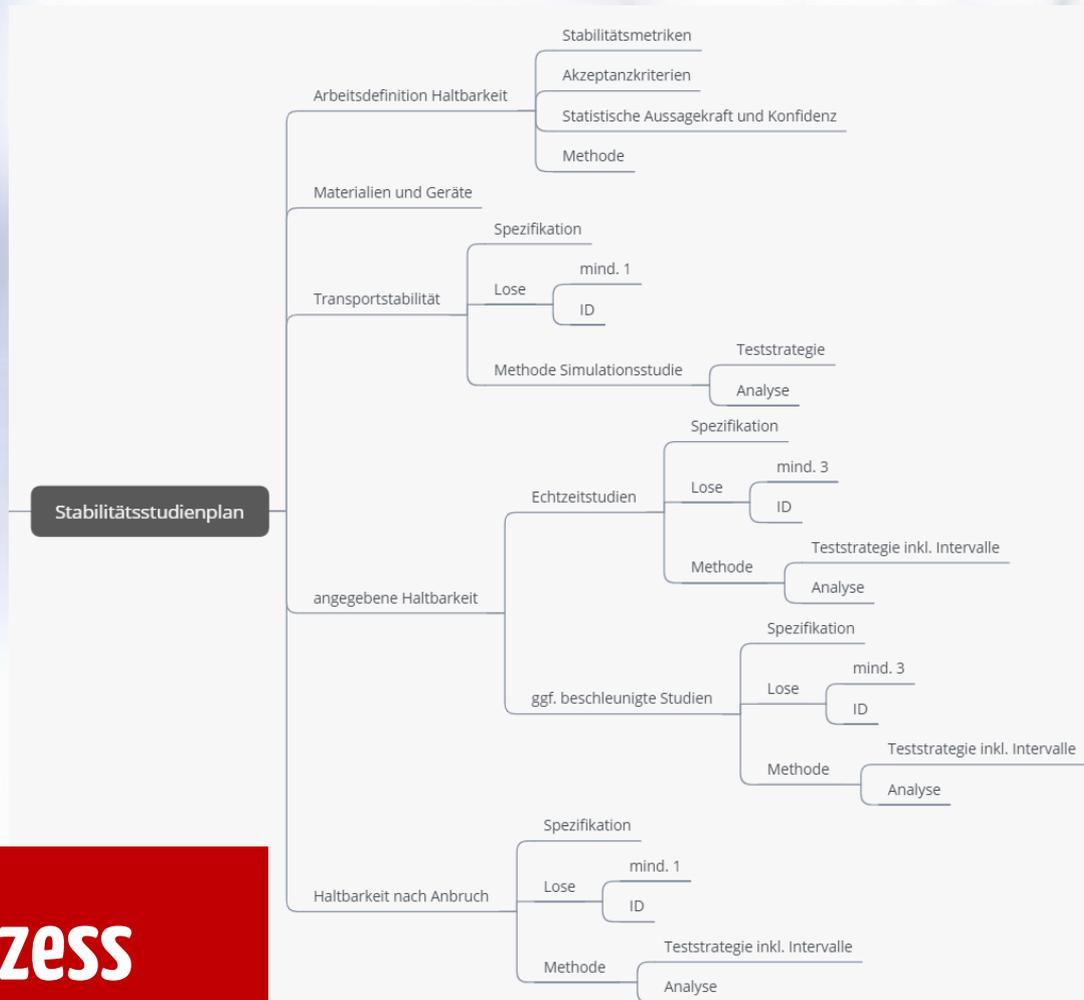
- Angegebenen Haltbarkeit
- Haltbarkeit nach Anbruch
- Transportstabilität

3. Stabilitätsprüfungsprozess



Stabilitätsprüfungsprozess

Stabilitätsprüfungsprozess



Stress-Studien

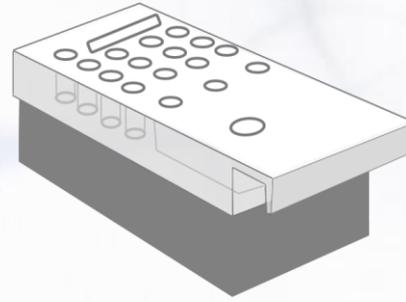
Nach Produktion

Vor „normaler“ Lagerung

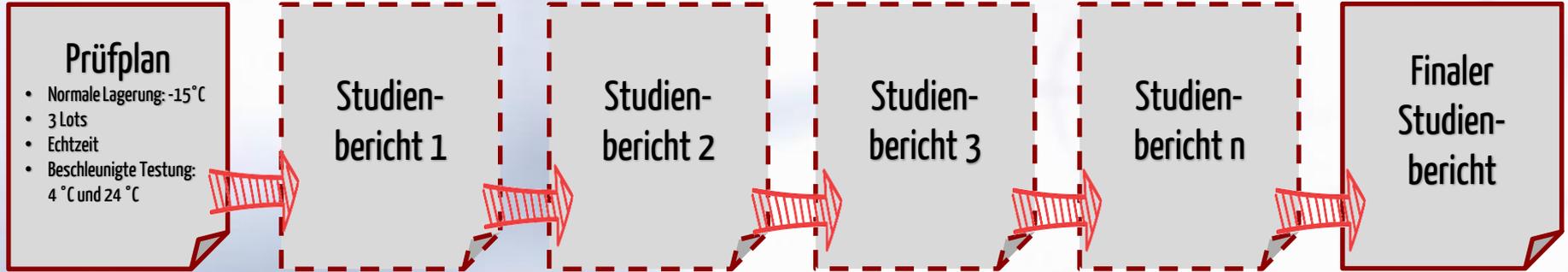
Kritische Einflussfaktoren

Transportstabilität





Wie könnte es aussehen?



➤ Letzter Zeitpunkt: ca. 10 % über Lebensdauer

➤ 3 Lots

Angegebene Haltbarkeit

Beschleunigte Haltbarkeit



Stabilität offener Kits

On-Board Stabilität

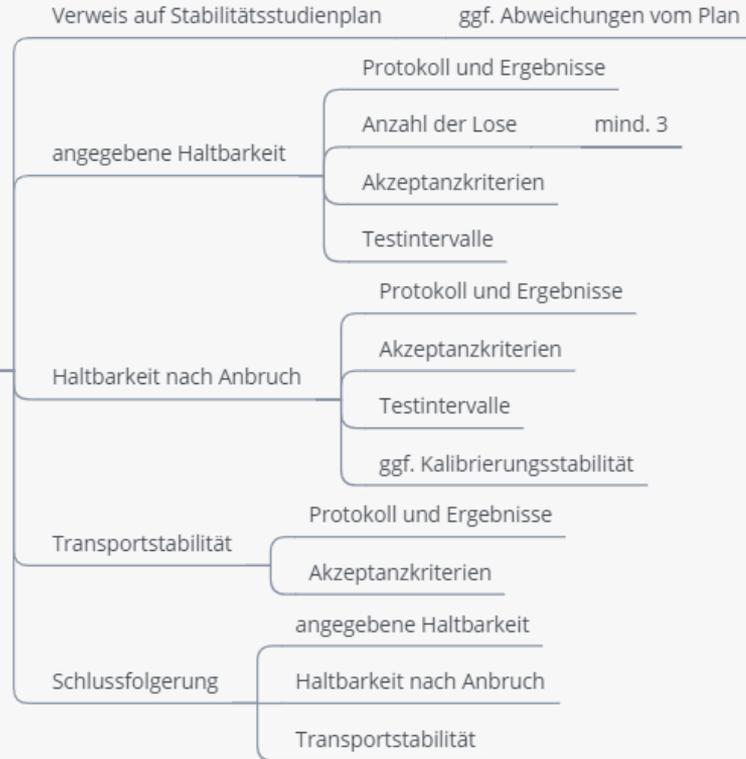
Kalibrierungsstabilität

Einfrier-Auftau-Stabilität

Haltbarkeit nach Anbruch



Stabilitätsstudienbericht



Stabilitätsprüfungsprozess

1

Prüfplan

Festlegung der Haltbarkeit und experimentelle Planung

2

Durchführung

Generierung von Rohdaten

3

Berichterstellung

Je Testintervall und finaler Bericht

4

Bewertung

Finalisierung Bericht, Bestätigung der festgelegten Haltbarkeit

5

Freigabe

Ggf. Festlegen von PMS-Kriterien

Wir helfen Ihnen, mit schlanken Akten Audits und Zulassungen sicher zu bestehen:

- **Technische Dokumentation** auf IVDR-Konformität prüfen
- Dokumente erstellen, überarbeiten und für Zulassung vorbereiten
- **QM-Systeme** aufbauen, entslacken, auditieren
- **Usability Tests** durchführen (u.a. in USA, Deutschland)
- **Zulassungsstrategien** erstellen
- **Leistungsbewertungsstrategien** erstellen
- Als Ihr **Inverkehrbringer** und als „**QM-Dach**“ agieren
- Den Markt für Sie überwachen (Regularien, **Post-Market Surveillance**)
- Sie und Ihre Kollegen/innen weiterbilden und qualifizieren



Kontakt

Johner Institut GmbH

Villa Rheinburg

Reichenastr. 1

78467 Konstanz

E-Mail: info@johner-institut.de

Web: www.johner-institut.de/kontakt

Telefon: +49(7531)94500-20

MIK

MDR- & IVDR-
Kompetenzzentrum



Gefördert durch:



Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte Forschung e.V.

256 Mitarbeitende (2020)

Teil der Innovationsallianz
Baden-Württemberg



Fred Obrath



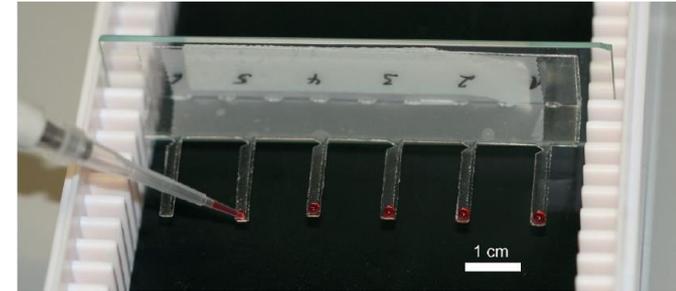
- Langjährige Erfahrung als leitender Auditor
- Aufrechterhaltung und Weiterentwicklung QM-System nach ISO 13485
- Risikomanagement und Risikobewertung ISO 14971
- Seit Mai 2021 QMB bei Hahn-Schickard (ISO 13485)

Praktische Beispiele von Stabilitätsuntersuchungen bei Hahn-Schickard

- Echtzeit-Untersuchungen zur Lagerung von Reagenzien (Nukleinsäuren, Primer und Fluoreszenzsonden)
- Beschleunigte Alterungsversuche
- Angebote und Infrastruktur bei Hahn-Schickard

Echtzeit Stabilitätstests von Nukleinsäuren - Getrocknete Primer und Fluoreszenzsonden für IVD

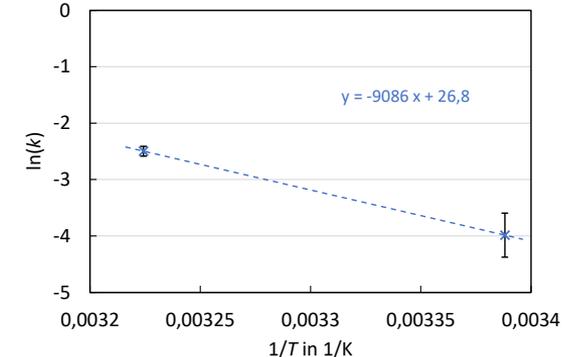
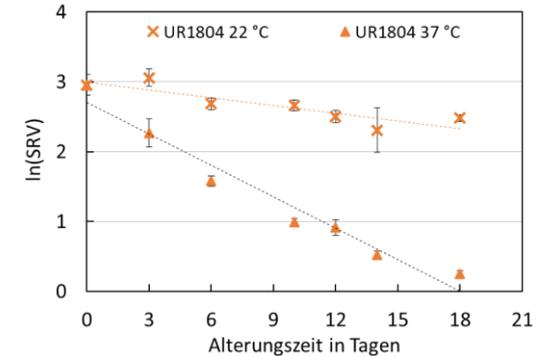
- Echtzeit-Lagerungsstudien von Nukleinsäuren (Primer und Fluoreszenz-Hydrolysesonden)
- Untersuchung unterschiedlicher Stabilisatoren
 - Trehalose
 - Xanthan
- Eintrocknung auf COP Teststreifen
 - 30 min bei Raumtemperatur (23°C)
- Verpackung mit Trocknungsmittel (Schutz vor Licht und Feuchtigkeit) und Lagerung für **1 Jahr**
 - **Raumtemperatur** (23°C), Luftfeuchtigkeit 50%
- Validierung der Funktionalität mittels real-time PCR
- **Erfolgreichste Stabilisierung >1 Jahr für Primer und Sonden mit Trehalose**
- Publiziert: *Rombach et al., 2014, BioTechniques*



Eintrocknung von Primern und Fluorophore-Quencher Kombinationen auf COP Teststreifen (Rombach et al., 2014)

Beschleunigte Stabilitätstests von Nukleinsäuren - Haltbarkeit von Fluoreszenzsonden bei Lagerung von -20 °C

- Untersuchung der Degradation bei
-20 °C; 4 °C; 22 °C; 37 °C
 - **Arrhenius-Ansatz** (nach [CLSI EP25-A Guideline](#))
zur Berechnung der Haltbarkeit **bei -20 °C**
 - **Ergebnis: 1-3 Jahre**
- Auftraggeber: *Mast Group*, Entwicklung des
Produkts **MASTISOPLEX SARS-CoV-2 Kits**



Lineare Regression mittels Arrhenius-
Ansatz (Dominik Huber, 2020)

MASTISOPLEX® SARS-CoV-2



- Isothermal amplification assay for the detection of SARS-CoV-2
- Simple and fast analysis in 45 minutes
- Multiplex RT-LAMP by using novel mediator displacement probes

Beschleunigte Stabilitätstests von Nukleinsäuren - Stabilisatoren & Alterung der internen Prozesskontrolle

- Untersuchung unterschiedlicher Stabilisatoren
- Stabilitätstests der internen Prozess-Kontrolle
- Prüfmethode: Real-time PCR
- **Risikobeurteilung und –minimierung** vor Durchführung der Haltbarkeitsstudien (**DIN EN ISO 23640**)
- Beschleunigte Alterungsversuche (Simulation von mind. 6 Monaten) mit **kalibrierten** Klimaschränken
 - 40 °C
 - 50 °C

→ Auftraggeber: *Spindiag*, Entwicklung der SARS-CoV-2 Disk



Kalibrierter Klimaschrank

Spindiag Rhonda SARS-CoV-2 disk



Angebot und Infrastruktur bei Hahn-Schickard (1/2)

- Kundenspezifisches **Prüfkonzept** anhand der regulatorischen Anforderungen
- Datenerhebung und Erstellung von Prüfberichten
- Haltbarkeitsprüfungen von Reagenzien für IVD (DIN EN ISO 23640)
- Echtzeit-Haltbarkeitsprüfungen
 - Untersuchung klimatischer Belastungen während des Produktlebenszyklus
 - Einfluss von Temperatur und Luftfeuchte
 - Schnelle und langsame Temperaturwechselltests
 - Feuchte-Wärme-Lagerung
- Beschleunigte Haltbarkeitsprüfungen (CLSI EP25-A)
- Haltbarkeit während des Transports
 - Flugzeug-Transportsimulation mittels Druckversuchen
 - Vibrationstests

Angebot und Infrastruktur bei Hahn-Schickard (2/2)

- Breites Spektrum an Bioanalytik zur Messung Ihrer Proben
 - Modern ausgestattete biologische Sicherheitslabore (S2 und S3**)
 - Herstellung Ihrer Referenzproben
 - Nukleinsäure- und Proteinanalytik
- Mechanische Belastung/Charakterisierung
 - Zugprüfmaschine zur Bestimmung der Materialkennwerte wie Zugfestigkeit oder Streckgrenzen

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

Gefördert durch:



forum

gesundheitsstandort BW



Baden-Württemberg



MINISTERIUM FÜR WIRTSCHAFT, ARBEIT UND TOURISMUS

Wir beantworten gerne Ihre Fragen!



Fred Obrath
Hahn-Schickard



Dr. Sophie Bartsch
Johner Institut



Dr. Elena Kipf
Hahn-Schickard



Prof. Dr.
Felix von Stetten
Hahn-Schickard